

SINTOMAS NEUROPSIQUIÁTRICOS NA DOENÇA DE PARKINSON

Dora Sofia Marques Gonçalves

Trabalho Final do Mestrado Integrado de Medicina

Aluna: Ana Margarida de Oliveira Primitivo

Orientadora: Dr.^a Maria Inês Forte Chendo

Clínica Universitária de Psiquiatria

SINTOMAS NEUROPSIQUIÁTRICOS NA DOENÇA DE PARKINSON

RESUMO

Introdução: A doença de Parkinson (DP) considerada primariamente como uma doença motora paradigmática, caracteriza-se pela presença de tremor de repouso, rigidez, bradicinesia e instabilidade postural. Não obstante, as manifestações neuropsiquiátricas são cada vez mais reconhecidas e valorizadas, na medida em que apresentam impacto significativo na qualidade de vida dos doentes e dos seus cuidadores.

Objectivo: Este trabalho teve como objectivo rever os principais aspectos epidemiológicos, clínicos, de diagnóstico e de tratamento dos sintomas neuropsiquiátricos (SNP) mais relevantes na DP, nomeadamente da demência, depressão, ansiedade, apatia, psicose, e perturbações do controlo dos impulsos.

Método: Revisão sistemática da literatura recorrendo à base de dados PubMed/MEDLINE de 2005 a 2015, sendo que dos artigos seleccionados foram extraídas referências secundárias.

Conclusões: Os SNP podem resultar de alterações patológicas inerentes à DP, factores psicológicos e emocionais, ou ocorrer como efeito secundário da terapêutica de substituição de dopamina (TSD); constituem um desafio diagnóstico e terapêutico, particularmente nas fases avançadas da DP. As evidências disponíveis sugerem a eficácia de antidepressivos tricíclicos (desipramina e nortriptilina) e do pramipexole para o tratamento da depressão. Entre os antipsicóticos a clozapina e a quetiapina, são consideradas as melhores opções para o tratamento da psicose; e a rivastigmina a opção mais eficaz na demência associada à DP. Contudo, são necessários mais estudos para avaliar a eficácia e orientar o tratamento das morbilidades psiquiátricas na DP.

Palavras-chave: doença de Parkinson, sintomas neuropsiquiátricos, demência, défice cognitivo ligeiro, depressão, apatia, ansiedade, psicose, perturbações do controlo dos impulsos, *punding* e síndrome de desregulação da dopamina.

ABSTRACT

Background: Parkinson's disease (PD) is primarily considered a motor disease characterized by rest tremor, rigidity, bradykinesia and postural disturbances. However, neuropsychiatric complications are increasingly recognized and appreciated, to the extent that significantly impact the quality of life of patients and their caregivers.

Objective: This paper aims to review the main key features on epidemiological, clinical, diagnosis and treatment of the most important neuropsychiatric symptoms in PD, regarding depression, anxiety, apathy, psychosis, dementia, and impulse control disorders.

Method: Systematic review using the PubMed/MEDLINE database between 2005 to 2015. From the selected articles secondary referenced articles were extracted.

Conclusions: The pathophysiologic features of these complications are multifaceted and include neuropathophysiologic changes of Parkinson's disease itself, emotional reactions to Parkinsonism and treatment-related side-effects. Neuropsychiatric complications constitute a diagnostic and therapeutic challenge, especially in advanced stages. The available evidence suggests the effectiveness of tricyclic antidepressants (desipramine and nortriptyline) and pramipexole for the treatment of depression. Among the antipsychotic clozapine and quetiapine are considered the best options for management of psychosis in patients with PD; and rivastigmine the most effective option in PD's dementia. However, more studies are needed to evaluate the efficacy and guide treatment of psychiatric morbidities in PD.

Keywords: Parkinson's disease, neuropsychiatric symptoms, dementia, mild cognitive impairment, depression, apathy, anxiety, psychosis, impulse control disorders, punning and dopamine dysregulation syndrome.

INTRODUÇÃO

• Doença de Parkinson

A Doença de Parkinson (DP) é uma doença crónica, progressiva que afecta aproximadamente 1% da população acima dos 60 anos sendo a doença neurodegenerativa mais comum a seguir à Doença de Alzheimer (DA).¹ A incidência média mais consensual é de 16-19 casos por 100.000 habitantes por ano.² Contudo, com o progressivo envelhecimento da população, pensa-se que a incidência e a prevalência desta doença venham a aumentar no futuro.^{3,4}

Desde a sua primeira descrição em 1817, por James Parkinson, que é tradicionalmente considerada uma doença motora paradigmática.⁵ O diagnóstico é clínico, atendendo à actual ausência de marcadores identificáveis^{6,7} e firmado pela presença de sintomas motores, tais como: bradicinesia, rigidez motora, tremor de repouso e instabilidade postural.⁷ No entanto, cada vez mais se reconhece a importância das manifestações não motoras da DP, e o impacto significativo que acarretam para a qualidade de vida dos doentes.⁸⁻¹⁰ Os principais sintomas não motores incluem distúrbios autonómicos, alterações sensoriais, gastrointestinais, neuropsiquiátricas e perturbações de sono.¹¹

• Fisiopatologia

Do ponto de vista patológico, as principais características da DP passam pela degeneração dos neurónios dopaminérgicos da substância *nigra pars compacta* (SNc) e consequente défice de dopamina no estriado, assim como pela presença de agregados de proteínas intra-citoplasmáticas específicos, que formam os neuritos e corpos de Lewy, e que são constituídos maioritariamente por alfa-sinucleína.¹²

A alteração primária na via nigroestriada com a perda de neurónios dopaminérgicos na SNc causa, de acordo com o modelo clássico de organização dos núcleos da base, actividade diminuída da via directa e actividade aumentada da via indirecta, resultando no desenvolvimento das manifestações parkinsonianas motoras características da doença como bradicinesia, tremor e rigidez. Todavia, a degeneração nigroestriada não pode justificar todas as alterações encontradas na DP, sejam elas motoras ou não motoras.^{13,14}

Sabe-se que a degeneração neuronal com formação de corpúsculos de inclusão pode afectar também neurónios dopaminérgicos extramesencefálicos, como os hipotalâmicos, neurónios colinérgicos do núcleo basal de *Meynert*, neurónios

adrenérgicos do *locus coeruleus*, neurónios serotoninérgicos dos núcleos da rafe e do tronco encefálico, neurónios do sistema olfativo, hemisférios cerebrais, medula espinhal e sistema nervoso autónomo. Este envolvimento transversal a vários sistemas, é provavelmente responsável pela plêiade de manifestações clínicas não motoras, não respondedoras à terapêutica dopaminérgica.^{13–18}

Braak *et al.* desafiaram a visão tradicional de que a DP teria início na degeneração dos neurónios dopaminérgicos da substância *nigra*, ao propor um estadiamento patológico, baseando-se na progressão ascendente relativamente definida da deposição dos agregados de alfa-sinucleína. De acordo com estes autores, o processo degenerativo inicia-se no tronco encefálico e núcleo olfativo anterior, progredindo depois para o mesencéfalo com envolvimento do sistema nigroestriado, atingindo por fim o neocórtex, nos estágios finais.¹⁹ Este modelo de envolvimento cronológico, pode estar na base do período pródromo/pré-motor da DP, no qual distúrbios disautonómicos, hipósmia, obstipação, depressão, ansiedade e perturbações do sono, podem estar presentes anos antes do aparecimento dos sintomas motores.^{20,21} Por outro lado, na fase mais avançada da doença, o atingimento do neocórtex, justificaria o surgimento de quadros de alucinações e demência.¹⁵ Pese embora algumas críticas,²² esta hipótese abriu notáveis perspectivas no sentido do diagnóstico precoce e identificação de indivíduos em risco de desenvolvimento de DP.²³

• Sintomas Neuropsiquiátricos

Os SNP são bastante frequentes na DP, sendo que mais de 60% dos DP reportam a existência de um ou mais destes sintomas.^{8,24,25}

Podem resultar de uma combinação entre os processos patológicos inerentes à DP; factores psicológicos e emocionais; ou ocorrer como efeito secundário da terapêutica de substituição de dopamina (TSD) para controlo dos sintomas motores.²⁶ A severidade e frequência destes sintomas parece aumentar com o avançar da DP.²⁷ Apesar de estarem associados a uma grande morbilidade, com um impacto significativo na qualidade de vida do doente^{8,25,28–30} e do seu cuidador,^{31,32} os SNP aparentam estar sub-diagnosticados e sub-tratados.^{33,34}

Segue-se uma revisão sobre os principais aspectos epidemiológicos, clínicos, de diagnósticos e de tratamento dos sintomas neuropsiquiátricos relacionados com a DP, nomeadamente da demência, depressão, apatia, ansiedade, psicose e perturbações do controlo dos impulsos.

MÉTODOS

Procedeu-se a uma revisão da literatura dos artigos publicados entre 2005 e 2015, recorrendo à base de dados PubMed/MEDLINE, utilizando filtros de pesquisa e as respectivas palavras chave: “Parkinson’s disease”, “neuropsychiatric symptoms”, “cognitive impairment”, “dementia”, “depression”, “apathy”, “psychosis”, “impulse control disorders”, “dopamine dysregulation syndrome” e “punding”. Posteriormente, seleccionaram-se os artigos mais relevantes, tendo-se utilizado referências dos artigos originalmente escolhidos, mesmo que publicados em datas anteriores às utilizadas na pesquisa inicial.

DISCUSSÃO

Déficé cognitivo ligeiro e demência

Enquanto que a demência surge tipicamente numa fase tardia da doença, podem ocorrer alterações cognitivas de menor severidade desde uma fase precoce, que não são suficientemente graves para impedir as actividades da vida diária ou o normal funcionamento do doente, constituindo o déficé cognitivo ligeiro da doença de Parkinson (DCL-DP).³⁵⁻³⁷ A prevalência varia entre os 19-38% (prevalência média estimada de 27%) sendo que pode estar associado ao subsequente desenvolvimento de demência.³⁸

A demência na doença de Parkinson (DDP) afecta aproximadamente 30% dos DP^{39,40} mas a prevalência cumulativa pode chegar aos 80%, durante o seguimento a longo prazo.⁴¹ Os principais factores de risco estabelecidos para o desenvolvimento de demência precoce são: idade avançada; gravidade dos sintomas motores (em particular instabilidade postural e perturbação da marcha), DCL-DP e alucinações visuais.⁴²

Os substratos neuropatológicos subjacentes ao desenvolvimento de disfunções cognitivas na DP têm sido alvo de intensa investigação, sendo que as principais associações identificadas incluem: a distribuição difusa de corpos de Lewy subcorticais;⁴³ os múltiplos défices de neurotransmissores na DP, tais como dopamina,⁴⁴ norepinefrina⁴⁵ e acetilcolina; a perda de células colinérgicas no núcleo basal de *Meynert*⁴⁶ e de células dopaminérgicas da SNc com consequente disrupção do circuito

fronto-estriado;⁴⁷ e alterações difusas da substância branca e cinzenta (envolvimento do lobo temporal, parietal, occipital, córtex pré-frontal e áreas sub-corticais).⁴⁸ Por último, podem ainda contribuir a presença de alterações neuropatológicas semelhantes às encontradas nos doentes com DA.⁴⁹ Todavia, num estudo prospectivo por Aarsland *et al.*, o principal substrato neuropatológico em doentes com DDP foi do tipo Corpos de Lewy, com baixos níveis concorrentes de patologia do tipo Alzheimer, sendo que o *score* de Corpos de Lewy foi a única medida patológica significativamente associada com o declínio anual nos resultados do *Mini Mental State Examination (MMSE)*.⁴³

Os domínios cognitivos afectados incluem as funções executivas, as capacidades visuo-espaciais, a atenção, a linguagem e a memória. O funcionamento executivo representa o domínio cognitivo mais frequentemente afectado, quer nas fases mais precoces quer nas mais avançadas da doença. As alterações da função executiva manifestam-se na dificuldade de formular conceitos, resolver problemas, desenvolver estratégias e mudar padrões de comportamento perante novas situações. As capacidades visuo-espaciais, nomeadamente as funções visuo-perceptivas e as função visuo-motora podem estar comprometidas, sendo que os doentes manifestam dificuldade em tarefas que requerem orientação visuo-espacial, percepção e capacidades construtivas. As alterações na memória ocorrem geralmente numa fase mais tardia e envolvem sobretudo a memória de trabalho, reflectindo possivelmente mais um défice de recuperação (designadamente na recuperação imediata e na recuperação de uma lista de palavras) do que um défice de codificação ou de armazenamento. As alterações na linguagem caracterizam-se por lentificação na compreensão de ordens verbais e escritas (sobretudo de ordens complexas) e má fluência do discurso (frases curtas e gramaticamente simples).⁵⁰⁻⁵²

Recentemente, a *Movement Disorder Society (MDS) task force* estabeleceu critérios de diagnóstico para o reconhecimento do DCL-DP e propôs um modelo de diagnóstico baseado no número e na especificação dos domínios afectados, recomendando pelo menos duas avaliações neuropsicológicas por cada uma das cinco áreas cognitivas avaliadas.³⁸

A demência afecta os mesmo domínios cognitivos que o DCL-DP, mas apresenta maior severidade na apresentação e um impacto significativo na vida do doente. Em 2007, a *MDS task force*, propôs um algoritmo e critérios clínicos específicos para o diagnóstico provável e possível de demência na DP, de forma a permitir a sua utilização padronizada internacionalmente.⁵¹

A DDP e a demência dos corpos de Lewy (DCL) constituem duas apresentações comuns de um processo patológico similar (doença dos corpos de Lewy). O diagnóstico diferencial entre estas duas entidades é bastante controverso, com alguns estudos defendendo tratar-se da mesma perturbação na medida em que partilham um grande número de características patológicas e clínicas. Não obstante, existem alguns dados clínicos, patológicos e neuroimagiológicos que podem auxiliar na sua distinção.⁵¹⁻⁵³ Nesse sentido, foi proposto que o diagnóstico de DCL seja estabelecido quando o início dos sintomas de demência precede ou ocorre simultaneamente com os sintomas de parkinsonismo. Por outro lado, quando o surgimento da síndrome demencial ocorrer no período posterior a um ano após o início do quadro motor, o diagnóstico será de DDP.⁵³

- **Avaliação**

A *American Academy of Neurology (AAN)*, recomenda a utilização do *MMSE* ou do *Cambridge Cognitive Examination (CAMCog)* como instrumentos de rastreio de DDP (Nível B).⁵⁴ Paralelamente, existem vários instrumentos validados para auxiliar na avaliação dos défices cognitivos na DP, designadamente: *Parkinson's Disease – Cognitive Rating Scale*,⁵⁵ *Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment*,⁵⁶ *Scales for Outcomes of Parkinson's Disease-Cognition Dementia Rating Scale – 2*, e *Montreal Cognitive Assessment*.⁵⁷

- **Tratamento**

Os estudos que avaliaram o tratamento no caso de DCL-DP, são escassos e impossibilitam a existência de recomendações. Dois estudos (classe IV e classe II) com atomoxetina reportaram melhorias nas performances cognitivas. Entretanto, estão em curso estudos com inibidores da acetilcolinesterase no tratamento da DCL-DP.⁵⁸

Relativamente ao tratamento da demência, não existe nenhum medicamento capaz de modificar a história natural da doença. De acordo com a *MDS task force*, apesar da eficácia estabelecida do uso de donepezilo, galantamina e memantina no tratamento de outras demências, não há evidências suficientes para apoiar ou refutar o uso destes

medicamentos especificamente na DDP, pelo que se sugere que possam ser *possivelmente úteis*, com alguns estudos a apontarem para um eventual efeito benéfico na função cognitiva com estes fármacos.⁵⁹ Numa revisão recente da *Cochrane*, o uso de inibidores de acetilcolinesterase foi associado a melhoria no funcionamento cognitivo, comportamental e no desempenho das actividades da vida diária.⁶⁰ Entretanto, a rivastigmina é o único medicamento classificado como eficaz e por conseguinte, considerado como *cl clinicamente útil* no tratamento da DDP pela MDS.⁵⁹ Já a AAN através da *Quality Standards Subcommittee* recomenda a utilização de donepezilo ou de rivastigmina para o tratamento da DDP (Nível B).⁵⁴

Depressão

A prevalência da depressão na DP (d-DP) foi estimada em numerosos estudos, com uma grande variabilidade de resultados, variando entre 2,7%-90%. Numa revisão sistemática de Reijnders *et al.* (2008), sintomas depressivos clinicamente significativos estavam presentes em 35% dos doentes, sendo que cerca de 17% dos doentes cumpriam critérios para depressão major, 22% para depressão *minor* e 13% para distímia.⁶¹ A depressão é um determinante importante da redução da qualidade de vida e está associada a diminuição do funcionamento e disfunção cognitiva.⁶²

A d-DP resulta de uma complexa combinação entre factores psicológicos e neurobiológicos. A natureza endógena da depressão é corroborada pela maior prevalência nos doentes com DP, comparativamente a outros doentes que sofrem de doenças crónicas igualmente incapacitantes bem como pela ausência de uma relação clara entre a depressão e a gravidade dos sintomas da DP.^{63,64}

As causas fisiopatológicas da depressão em doentes com DP envolvem depleções de neurotransmissores (dopamina, serotonina e norepinefrina), disfunções dos núcleos subcorticais e córtex pré-frontal, e o envolvimento dos circuitos límbicos e estriato-talâmico-frontais.⁶⁵⁻⁷⁰

O perfil clínico da d-DP pode ser diferente da depressão idiopática. Vários estudos sugerem, de forma pouco consistente, que doentes com DP e depressão apresentam maiores níveis de ansiedade, disforia e irritabilidade, sintomas somáticos, menos sentimentos de culpa e baixa taxa de suicídio apesar de elevada ideação suicida.^{71,72}

Pensa-se que a depressão esteja sub-diagnosticada e sub-tratada,⁷³ tal facto pode dever-se há sobreposição entre os sintomas depressivos com os próprios sintomas da

DP (distúrbios psicomotores, alterações do sono, fadiga, apatia, “*masking*” facial) e por outro lado, à dificuldade em distingui-la da depressão primária, designadamente quando a perturbação de humor antecede a disfunção motora.⁷⁴

Um grupo de trabalho da *NINDS/NIMH (National Institute of Neurological Disorders and Stroke/National Institute of Mental Health)* propôs critérios provisórios adaptados às especificidades da d-DP, onde recomendam a adopção de uma estratégia inclusiva relativamente a todos os sintomas presentes; a especificação da função motora (estado *on* ou *off*) no momento de avaliação; e a utilização de informações dos cuidadores em indivíduos com disfunções cognitivas.⁷⁵

- **Avaliação**

A dificuldade no diagnóstico prende-se também com a falta de instrumentos validados nesta população. Deste modo, a *AAN* recomenda a utilização do *Beck Depression Inventory (BDI-I)* e da *Hamilton Depression Rating Scale (HDRS-17)* no rastreio de d-DP (Nível B); sendo que a *Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS)* pode também ser considerada embora com menor evidência (Nível C).⁵⁴

- **Tratamento**

A falta de ensaios clínicos controlados impossibilita a formulação de recomendações para o tratamento da d-DP. Na ausência de recomendações baseadas na evidência, os clínicos devem basear a sua escolha de antidepressivos no paciente e na fase da doença em que este se encontra.

Em primeiro lugar, deve proceder-se ao ajuste terapêutico da medicação parkinsonica caso a depressão ocorra em relação com os períodos *off*. Posteriormente, atendendo à gravidade da depressão pode optar-se por terapias cognitivo-comportamentais nos casos ligeiros ou intervenções psicofarmacológicas nos casos de maior severidade.⁴²

Os inibidores selectivos da recaptação da serotonina (ISRS's) continuam a ser a classe de antidepressivos mais frequentemente prescrita na d-DP, apesar da evidência que suporta a sua eficácia ser insuficiente.^{59,76} Embora a maior eficácia dos antidepressivos tricíclicos (ADT's) a sua utilização na prática clínica é limitada pelos efeitos colaterais anticolinérgicos, sobretudo em pacientes mais idosos, com possível

agravamento da função cognitiva. Contudo, numa revisão baseada na evidência da *MDS* refere-se que os novos estudos realizados não levantam especiais preocupações de segurança relativamente aos ADT's na DP. Deste modo, sugere-se que ADT's com menores propriedades sedativas e anticolinérgicas, como a desipramina e a nortriptilina, possam ser considerados, na medida em que a evidência existente corrobora a sua efectividade na d-DP.^{42,59,77}

O pramipexole, um agonista dopaminérgico não ergotamínico, pode ser uma alternativa ao uso de antidepressivos, pois além de evitar os efeitos adversos destes fármacos, pode contribuir para a melhoria simultânea da função motora e dos sintomas depressivos, estando classificado como eficaz e *cl clinicamente útil* pela *MDS task force*.⁵⁹

No caso de a depressão ser resistente ao tratamento farmacológico, poderão estar indicadas a electroconvulsivoterapia ou a estimulação magnética transcraniana.⁷⁸

Apatia

A apatia é definida pela falta de motivação com diminuição do comportamento dirigido, manifestada pela diminuição do interesse e participação nas atividades da vida diária, falta de iniciativa, tendência para abandonar precocemente as atividades, e finalmente pela indiferença e a diminuição do envolvimento emocional.⁷⁹ Os critérios de diagnóstico para apatia em pacientes não dementes com DP foram recentemente validados.⁸⁰

Parece implicar redução da activação no ventral estriado, compromisso da via mesocorticolímbica e diminuição do processamento de incentivo⁸¹ com estudos imagiológicos apontando para redução de volume nas regiões do cíngulo, *girus* frontal inferior e orbitofrontal.⁸²

A apatia tem sido associada frequentemente à depressão, embora os estudos sugerem tratar-se de duas entidades distintas.^{82,83} Além disso, o desenvolvimento de apatia parece maior em indivíduos com diminuição do funcionamento cognitivo,^{51,84} considerando-se inclusivamente que esta possa ser um factor preditivo do desenvolvimento de demência.⁸⁵ Pelo contrário, parece não se relacionar com a severidade dos sintomas motores.^{82,84,86}

- **Avaliação**

Após revisão das escalas *Apathy Evaluation Scale*, *Apathy Scale*, *Apathy Inventory*, e *Lille Apathy Rating Scale*, a *MDS* classificou apenas a *Apathy Scale* como recomendada para avaliação da apatia na DP.⁸⁷

- **Tratamento**

Não há até ao momento ensaios clínicos aleatorizados que permitam recomendações quanto ao tratamento. Porém, num estudo com placebo, houve melhores respostas nos doentes apáticos depois da reintrodução do agonista de dopamina (piribedil) após estimulação cerebral profunda do núcleo subtalâmico.⁸⁸ Baseado na neurofisiopatologia da apatia, é possível que os antidepressivos e outras medicamentos que aumentem a actividade da norepinefrina e da dopamina sejam benéficos, sendo necessários mais estudos para corroborar esta hipótese.⁸⁹

Ansiedade

As perturbações de ansiedade ocorrem em até 40% dos doentes com DP. Os subtipos mais frequentemente reportados incluem a perturbação de pânico, a perturbação da ansiedade generalizada e as fobias.⁹⁰⁻⁹²

A relação entre ansiedade e os distúrbios motores na DP permanece controversa, com alguns estudos a indicarem uma associação entre a severidade dos sintomas motores e a presença de ansiedade, em particular a instabilidade postural e o desequilíbrio da marcha, enquanto que outros estudos falham em demonstrar a mesma associação.⁹² Por outro lado, a ansiedade parece ser mais comum em doentes com discinésias ou com flutuações motoras, durante os períodos *off* da medicação.⁹³⁻⁹⁷ Isto pode dever-se, não só à existência de processos neurobiológicos comuns entre os sintomas motores e ansiosos, mas também a factores psicológicos relacionados com o surgimento de sintomas motores incapacitantes e inesperados durante as flutuações motoras.^{96,98,99} De forma importante, a ansiedade pode constituir uma manifestações precoce da DP, de forma análoga à depressão, surgindo anos antes do aparecimento

dos sintomas motores. Alternativamente vários estudos identificam a ansiedade como factor de risco para o desenvolvimento de DP.^{99,100}

As degenerações neuroquímicas dos núcleos subcorticais e das vias ascendentes dopaminérgicas, serotoninérgicas e noradrenérgicas podem ser responsáveis pelos sintomas de ansiedade.¹⁰¹ Remy *et al.*, demonstraram uma associação entre a diminuição da ligação aos transportadores de dopamina e noradrenalina no *locus coeruleus* e maior incidência de ansiedade em doentes com DP, sugerindo que a ansiedade na DP resulta da perda específica de neurónios dopaminérgicos e noradrenérgicos no *locus coeruleus* e sistema límbico.¹⁰²

- **Avaliação**

A *MDS task force* procedeu a uma revisão sistemática de seis escalas, designadamente: *Beck Anxiety Inventory*, *Hospital Anxiety and Depression Scale*, *Zung Self-Rated Anxiety Scale and Anxiety Status Inventory*, *Spielberg State Trait Anxiety Inventory* e *Hamilton Anxiety Rating Scale*; tendo concluído que nenhuma destas escalas cumpria critérios para ser classificada como *recomendada*, sendo por conseguinte apenas *sugeridas* na avaliação da ansiedade em doentes com DP.¹⁰³

- **Tratamento**

Não existem estudos clínicos controlados e randomizados que avaliem o tratamento da ansiedade na DP, no entanto ensaios clínicos sobre o tratamento dos sintomas depressivos na DP, têm reportado benefício secundário relativamente aos sintomas ansiosos. Deste modo, os ISRS's podem ser úteis em doentes que apresentem simultaneamente depressão e ansiedade. Para os pacientes que experienciam ansiedade no contexto dos estados *off*, a medicação deverá ser otimizada na tentativa de diminuir a duração e severidade dos períodos *off*. O tratamento com benzodiazepinas requer precaução, sobretudo nos mais idosos, devido aos eventuais efeitos adversos, com aumento da propensão para quedas e o possível agravamento dos sintomas parkinsonianos.^{101,104,105}

Psicose

O espectro clínico da psicose na DP (P-DP) inclui fenómenos *minor* (ilusões, sensações de presença ou de passagem relativas a pessoas ou animais), alucinações e delírios, sendo que os sintomas psicóticos são os que mais se relacionam com a necessidade de institucionalização e mortalidade na DP.¹⁰⁶⁻¹⁰⁸

As alucinações podem envolver qualquer modalidade sensorial, mas as mais típicas são visuais. Habitualmente são complexas, formadas por pessoas, animais ou outras imagens, não ameaçadoras, como linhas ou padrões numa parede. Tendem a ser recorrentes e estereotipadas, por exemplo com a mesma pessoa ou com um grupo de pessoas, vestido da mesma forma.¹⁰⁶ São geralmente de curta duração (segundos a minutos), e ocorrem em ambientes de pouca luminosidade, frequentemente à noite. Alguns doentes mantêm a crítica relativamente a essas imagens.¹⁰⁷ As alucinações auditivas são habitualmente indistintas e frequentemente coexistem em doentes com alucinações visuais.¹⁰⁶

Os delírios tendem a ser sistematizados, centrados num único tema. São tipicamente paranóides ou persecutórios (tais como pensar que foi roubado ou que o conjugue foi infiel), ocorrendo mais comumente em pacientes que já apresentavam alucinações.¹⁰⁹ Manifestam-se quando o *insight* já está comprometido, e nesse sentido estão associadas a algum grau de diminuição do funcionamento cognitivo.⁸⁹

Os principais factores de risco que podem contribuir para o desenvolvimento de P-DP são: idade > 65 anos, idade avançada ao diagnóstico, duração da doença superior a 6 anos, doença em fase avançada, maior severidade dos sintomas motores, perturbação de sono REM, diminuição da acuidade visual, doses elevadas de agonistas dopaminérgicos, declínio cognitivo (demência, *MMSE* ≤ 24 , diminuição do funcionamento cognitivo global), história familiar de demência e presença de depressão.^{42,110,111} Ressalta-se que alucinações visuais são um factor de risco estabelecido para demência precoce.^{40,89,110}

Apesar de mais frequentemente ocorrerem como efeito secundário do tratamento com agonistas dopaminérgicos, a dose e duração do tratamento anti-parkinsoniano não se relacionam de forma clara com a psicose, indicando que a etiologia da P-DP é

complexa.¹¹² Os mecanismos propostos incluem hipersensibilização dos receptores mesolímbicos e mesocorticais D2/D3 devido a terapêutica dopaminérgica crônica; défices colinérgicos e consequente desequilíbrio do balanço serotoninérgico-dopaminérgico, particularmente nos sistema visual primário e associações dorso-ventrais;¹¹³⁻¹¹⁵ e, finalmente, com o próprio processo neurodegenerativo da DP, já que as alucinações visuais foram relacionadas com alta densidade de corpos de Lewy na amígdala e parahipocampo.^{116,117}

De acordo com os critérios de diagnóstico da *NINDS/NIMH*, o diagnóstico de psicose da DP requer pelo menos um dos seguintes: ilusões, falsa sensação de presença, alucinações ou delírios. Estes sintomas devem estar presentes durante pelo menos um mês de forma recorrente ou contínua, sendo que outras situações médicas, neurológicas e psiquiátricas devem ser excluídas.¹¹⁸ Quando os critérios definidos pela *NINDS-NIMH* foram aplicados num estudo de coorte transversal de doentes com DP medicados, a prevalência de P-DP foi de 60%, comparativamente com 43% quando definida apenas pela presença de alucinações e/ou delírios.¹¹⁹

- **Avaliação**

A *MDS task force* após revisão de um total de doze escalas ou questionários, recomendou quatro instrumentos para avaliação da P-DP, nomeadamente: *Neuropsychiatric Inventory (NPI)*, *Brief Psychiatric Rating Scales (BPRS)*, *The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)* e *Schedule for Assessment of Positive Symptoms (SAPS)*. No entanto, nenhum destes instrumentos quando utilizado isoladamente é considerado suficientemente definitivo para avaliação da P-DP.¹²⁰

- **Tratamento**

O tratamento da P-DP coloca desafios especiais uma vez que as medicações antipsicóticas podem piorar os sintomas motores do PD. Na presença de alucinações *de novo* ou agravamento das alucinações pré-existentes, a avaliação inicial passa por exclusão de uma situação sistémica (metabólica ou infecciosa) e a redução ou eliminação de medicações com acção central que não são absolutamente requeridas para tratar os sintomas relacionados com a DP.¹²¹ A descontinuação ou redução da

dose de medicação deve ser feita pela seguinte ordem: anticolinérgicos, amantadina, inibidores MAO-B e agonistas dopaminérgicos.⁵⁸ A alteração da dose de levodopa é inexequível para muitos doentes e só deve ser considerada em última linha.¹²²

De acordo com as recomendações da AAN, a clozapina (Nível B) e a quetiapina (Nível C) podem ser consideradas no tratamento da P-DP.⁵⁹

Na prática clínica, a utilização preferencial da quetiapina, em detrimento da clozapina, prende-se com o facto desta última necessitar de avaliação laboratorial regular pelo risco de agranulocitose.^{58,109}

A olanzapina, não deve ser considerada para o tratamento da psicose (Nível B), sendo que outros agentes atípicos como a risperidona, o aripiprazole e a ziprasidona revelaram-se ineficazes e passíveis de agravar os sintomas motores.^{54,59}

Entretanto, o Pimavanserin, um agonista inverso selectivo de serotonina (5-HT_{2A}), poderá ser uma alternativa promissora para terapias futuras, não requerendo extensiva monitorização, apresentando um perfil de boa tolerabilidade, com baixos efeitos adversos motores.¹²³

Comportamentos impulsivo e compulsivos

Os comportamentos impulsivo e compulsivos (CIC) definem um conjunto heterogéneo de comportamentos que emergiram como complicação iatrogénica da TSD e que têm em comum a sua natureza repetitiva e recompensadora causando importante prejuízo no funcionamento social e ocupacional nos doentes e seus cuidadores. Neles se incluem a síndrome de desregulação de dopamina (SDD), o *punding* e as perturbações do controlo dos impulsos (PCI).^{124–126}

As PCI foram associadas à terapia com agonistas dopaminérgicos em vários estudos caso-controlo, enquanto que a SDD e o *punding* estão mais associados à terapêutica com levodopa.^{127,128}

O facto de nem todos os doentes expostos a estes agentes desenvolverem CIC, aponta para a existência de outros factores genéticos ou de susceptibilidade individual que em conjunto com a TSD podem culminar no desenvolvimento destas perturbações. Para além da TSD os principais factores de risco identificados incluem: sexo masculino, idade jovem ao aparecimento dos sintomas motores da DP, história

peçoal ou familiar de alcoolismo, abuso de substâncias, traços de personalidade pré-mórbida impulsivos (*novelty seeking*) e depressão.¹²⁵

Síndrome de Desregulação de Dopamina

A síndrome de desregulação de dopamina (SDD) é caracterizada pelo consumo excessivo de medicação para além da necessária ao controlo dos sintomas motores. Os consumos ocorrem por vezes de noite e o uso excessivo de medicação pode levar ao aparecimento de discinésias, agressividade, hipomania com consequências sociais negativas.¹²⁹⁻¹³¹ Estes pacientes podem ainda apresentar comportamentos agressivos, manipulativos relativamente à medicação que fazem, sendo característicos desta síndrome a acumulação e ocultação de suprimentos farmacológicos.¹³⁰ Paralelamente as tentativas de reduzir estes comportamentos podem ser acompanhadas pelo surgimento de sintomas de privação como disforia e ansiedade.^{130,131} A sua prevalência é estimada entre 3 a 4%.¹³² Pensa-se que as propriedades aditivas dos agentes dopaminérgicos estejam relacionadas com a desregulação na libertação de dopamina no ventral estriado por hipersensibilização destes receptores na sequência da estimulação farmacológica crónica.¹³³

Punding

O *punding* caracteriza-se por um fascínio intenso, não motivado pelo prazer por actividades específicas e repetitivas, sem um propósito definido, que podem consistir na organização, manipulação, examinação continuada de objectos, jardinagem, utilização do computador e internet excessivamente, colecionismo de objetos comuns, a condução ou o caminhar por longos períodos sem destino ou propósitos definidos.^{128,134,135}

Os *punders* podem negligenciar a higiene, a alimentação e o sono, apesar de reconhecerem o seu comportamento como disruptivo e disfuncional.¹²⁸ Além disso, as tentativas externas de interromper estas actividades podem resultar em resistência, disforia e irritabilidade.^{128,136}

O *punding* partilha algumas similaridades com a perturbação obsessivo-compulsiva (POC), uma vez que os comportamentos são repetitivos e podem ser vistos como uma forma de compulsão. No entanto, contrariamente à POC, o *punding* não é realizado para aliviar tensões internas ou medos; os conteúdos não envolvem verificação, contagem ou medo de contaminação; e finalmente, o *punding* não responde ao tratamento com ISRS's.^{134,137}

A prevalência do *punding* na doença de Parkinson na literatura varia entre 1,4%¹³⁸ e os 14% em pacientes a fazer altas doses de levodopa (>800 mg/dia).¹²⁸ Acredita-se no entanto que seja uma condição sub-diagnosticada.¹³⁸

A fisiopatologia do *punding* permanece por elucidar. A descoberta da existência de uma correlação entre a severidade do *punding* e a presença de discinésias levantou a hipótese de que as perturbações comportamentais e motoras ocorram num continuum, partilhando mecanismos comuns envolvendo a activação combinada dos receptores sensibilizados de NMDA e de dopamina.¹³⁹

Entre os principais preditores de *punding* em DP estão a má qualidade de vida relacionada com a enfermidade, início precoce da doença, maiores traços de impulsividade e maior dose de medicação dopaminérgica.¹⁴⁰

Perturbações do controlo dos impulsos

As PCI englobam vários comportamentos caracterizados pela incapacidade de resistir a um impulso apesar das consequências nefastas que deles derivam. Na DP os mais frequentemente descritos incluem o jogo patológico, a hipersexualidade, o *shopping* compulsivo e o *binge eating*. No estudo transversal multicêntrico norte-americano, DOMINION (n=3090 doentes) as PCI foram identificadas em 14% dos doentes com DP, com 3,9% dos doentes a apresentarem duas ou mais PCI, sendo que o principal factor de risco associado ao desenvolvimento de PCI foi o tratamento com agonistas dopaminérgicos. A hipersexualidade e o jogo patológico foram mais prevalentes em homens, enquanto que o *shopping* compulsivo e o *binge eating* foram mais comuns nas mulheres.¹⁴¹ O mesmo estudo demonstrou que os doentes com DP e PCIs tinham maiores pontuações nas medidas de depressão, ansiedade e sintomas obsessivo-compulsivos.¹⁴²

O exacto mecanismo das PCI permanece em ampla discussão. A TSD crónica parece reduzir a actividade dopaminérgica estriatal dos receptores D2 com aumento progressivo dos receptores D3 no caudado e putamen. Os receptores D3, pela sua localização límbica, estão envolvidos nos comportamentos motivados por recompensa.¹⁴³ Por outro lado, a perda de funções inibitórias chave como a monitorização de resultados (girus cingulado anterior), a retenção ou aquisição de associações acção-resultado negativas (amígdala e córtex orbito-frontal lateral) podem em conjunto, contribuir de forma importante para o despoletar destes comportamentos, à semelhança do observado em indivíduos com abuso de drogas.¹⁴⁴

- **Avaliação**

Os pacientes e seus cuidadores devem ser advertidos do risco de desenvolvimento de CIC no decurso do tratamento, devendo a este propósito ser activamente questionados pelos clínicos durante o *follow up* da doença. Por conseguinte, em 2009 foi publicado o Questionário para as Perturbações Impulsivo-Compulsivas na doença de Parkinson (*QUIP – Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson’s Disease*) que permite a identificação da SDD, do *punding* e das PCI mais comuns. Apresenta duas versões: uma completa (QUIP) e outra, curta (QUIP-C), sendo que a versão completa tem sensibilidade e especificidade de pelo menos 80% para cada um dos CIC.¹⁴⁵ Baseado no QUIP, foi desenvolvido o QUIP-RS (*Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorder in Parkinson’s Disease-Rating Scale*) no qual o doente avalia a severidade de cada sintoma através de uma escala de 5 pontos.¹⁴⁶

- **Tratamento**

A abordagem primária das PCI envolve a redução gradual ou eventual cessação da terapêutica dopaminérgica, todavia esta pode não ser tolerada por todos os doentes. As terapias cognitivas comportamentais podem ser úteis em alguns pacientes, no entanto são necessários mais estudos para confirmar a sua utilidade.^{147,148}

Outras abordagens farmacológicas, de segundo plano podem incluir: a zonisamida que foi eficaz num pequeno estudo classe III,¹⁴⁹ e a amantadina que melhorou o jogo patológico num pequeno estudo classe II resistente à cessação da terapêutica

dopaminérgica.¹⁵⁰ Em pequenos estudos de casos de série, o topiramato e o valproato também foram eficazes.^{151,152}

O tratamento da SDD envolve a redução gradual na dose de levodopa e a descontinuação imediata de doses de resgate de levodopa ou apomorfina. Num estudo do tipo série de casos houve uma resposta positiva com valproato em todos os 4 pacientes descritos.¹⁵³

O *punding* pode melhorar após redução ou cessação da terapêutica dopaminérgica ou com levodopa; sendo que a amantadina e a quetiapina podem ser benéficas.¹⁵⁴

CONCLUSÃO

O desenvolvimento de perturbações neuropsiquiátricas constitui uma causa importante de redução da qualidade de vida e de mau prognóstico. Nem sempre a fisiopatogenia é clara, sendo geralmente multifactorial. Surgem, em geral, numa fase avançada da doença, sendo frequentemente sub-diagnosticadas, pelo que devem ser activamente pesquisadas na prática clínica. As evidências disponíveis sugerem a eficácia de antidepressivos tricíclicos (desipramina e nortriptilina) e do pramipexole para o tratamento da depressão. Entre os antipsicóticos a clozapina e a quetiapina são consideradas as melhores opções para o tratamento da psicose, e a rivastigmina a opção mais eficaz na demência associada à DP. A terapêutica de substituição dopaminérgica pela sua acção central, tem consequências neuropsiquiátricas específicas para as quais os doentes devem ser alertados.

As principais críticas apontadas ao presente trabalho prendem-se com a paucidade dos estudos encontrados principalmente nas fases mais precoces da DP. Salienta-se ainda que a heterogeneidade de critérios e definições utilizados ao longo dos estudos/artigos consultados bem como a aplicação de escalas distintas na avaliação dos SNP em detrimento da realização de uma história clínica psiquiátrica completa podem enviesar as conclusões obtidas. Por conseguinte, as complicações neuropsiquiátricas na DP beneficiarão, no futuro, com a definição de critérios e instrumentos de avaliação uniformes e validados para a DP; com a realização de mais estudos que permitam elucidar os mecanismos fisiopatológicos inerentes ao seu desenvolvimento; e com novos ensaios clínicos com vista à orientação de estratégias terapêuticas específicas nestes doentes.

Em última análise, a redução do impacto da DP nos doentes e respectivos cuidadores passará impreterivelmente pela melhoria no reconhecimento e tratamento das suas complicações não motoras, nas quais se incluem as complicações neuropsiquiátricas.

AGRADECIMENTOS

À Dr.^a Maria Inês Forte Chendo, assistente convidada da Faculdade de Medicina de Lisboa, pelo seu apoio e pela excelência da orientação ao longo de todo o trabalho.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lau, L. M. L. De & Breteler, M. M. B. Epidemiology of Parkinson ' s disease. **5**, 525–535 (2006).
2. Twelves, D., Perkins, K. S. M. & Counsell, C. Systematic review of incidence studies of Parkinson's disease. *Mov. Disord.* **18**, 19–31 (2003).
3. Von Campenhausen, S. *et al.* Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe. *Eur. Neuropsychopharmacol.* **15**, 473–90 (2005).
4. Janca, A. Parkinson's disease from WHO perspective and a public health point of view. *Parkinsonism Relat. Disord.* **9**, 3–6 (2002).
5. Garcia-Ruiz, P. J., Chaudhuri, K. R. & Martinez-Martin, P. Non-motor symptoms of Parkinson's disease A review...from the past. *J. Neurol. Sci.* **338**, 30–3 (2014).
6. Schapira, A. H. V. Recent developments in biomarkers in Parkinson disease. *Curr. Opin. Neurol.* **26**, 395–400 (2013).
7. Berardelli, a *et al.* EFNS/MDS-ES/ENS [corrected] recommendations for the diagnosis of Parkinson's disease. *Eur. J. Neurol.* **20**, 16–34 (2013).
8. Barone, P. *et al.* The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* **24**, 1641–9 (2009).
9. Li, H. *et al.* Nonmotor symptoms are independently associated with impaired health-related quality of life in Chinese patients with Parkinson's disease. *Mov. Disord.* **25**, 2740–2746 (2010).
10. Santos-García, D. & de la Fuente-Fernández, R. Impact of non-motor symptoms on health-related and perceived quality of life in Parkinson's disease. *J. Neurol. Sci.* **332**, 136–40 (2013).
11. Chaudhuri, K. R. & Naidu, Y. Early Parkinson's disease and non-motor issues. *J. Neurol.* **255 Suppl** , 33–8 (2008).
12. Ferrer, I. *et al.* Neurochemistry and the non-motor aspects of PD. *Neurobiol. Dis.* **46**, 508–526 (2012).

13. Bartels, A. L. & Leenders, K. L. Parkinson's disease: the syndrome, the pathogenesis and pathophysiology. *Cortex*. **45**, 915–21 (2009).
14. Lang, A. E. & Obeso, J. A. Challenges in Parkinson's disease: restoration of the nigrostriatal dopamine system is not enough. *Lancet. Neurol.* **3**, 309–16 (2004).
15. Braak, H. *et al.* Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol. Aging* **24**, 197–211 (2003).
16. Dickson, D. W. *et al.* Neuropathology of non-motor features of Parkinson disease. *Park. Relat. Disord.* **15**, S1–5 (2009).
17. Lim, S. Y., Fox, S. H. & Lang, A. E. Overview of the extranigral aspects of Parkinson disease. *Arch. Neurol.* **66**, 167–172 (2009).
18. Brooks, D. J. Imaging non-dopaminergic function in Parkinson's disease. *Mol. Imaging Biol.* **9**, 217–222 (2007).
19. Braak, H. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol. Aging* **24**, 197–211 (2003).
20. Chaudhuri, K. R., Odin, P., Antonini, A. & Martinez-Martin, P. Parkinson's disease: the non-motor issues. *Parkinsonism Relat. Disord.* **17**, 717–23 (2011).
21. Hawkes, C. H. The prodromal phase of sporadic Parkinson's disease: does it exist and if so how long is it? *Mov. Disord.* **23**, 1799–807 (2008).
22. Burke, R. E., Dauer, W. T. & Vonsattel, J. P. G. A critical evaluation of the Braak staging scheme for Parkinson's disease. *Ann. Neurol.* **64**, 485–91 (2008).
23. Stiasny-Kolster, K. *et al.* Combination of 'idiopathic' REM sleep behaviour disorder and olfactory dysfunction as possible indicator for α -synucleinopathy demonstrated by dopamine transporter FP-CIT-SPECT. *Brain* **128**, 126–137 (2005).
24. Aarsland, D. Range of neuropsychiatric disturbances in patients with Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **67**, 492–496 (1999).
25. McKinlay, a *et al.* A profile of neuropsychiatric problems and their relationship to quality of life for Parkinson's disease patients without dementia. *Parkinsonism Relat. Disord.* **14**, 37–42 (2008).
26. Ferreri, F., Agbokou, C. & Gauthier, S. Recognition and management of neuropsychiatric complications in Parkinson's disease. *CMAJ* **175**, 1545–52 (2006).
27. Coelho, M. & Ferreira, J. J. Late-stage Parkinson disease. *Nat. Rev. Neurol.* **8**, 435–42 (2012).

28. Weintraub, D., Moberg, P. J., Duda, J. E., Katz, I. R. & Stern, M. B. Effect of psychiatric and other nonmotor symptoms on disability in Parkinson's disease. *J. Am. Geriatr. Soc.* **52**, 784–8 (2004).
29. Hely, M. a, Reid, W. G. J., Adena, M. a, Halliday, G. M. & Morris, J. G. L. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov. Disord.* **23**, 837–44 (2008).
30. Schrag, A., Jahanshahi, M. & Quinn, N. What contributes to quality of life in patients with Parkinson's disease? *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **69**, 308–312 (2000).
31. Martinez-Martin, P. *et al.* Burden, perceived health status, and mood among caregivers of Parkinson's disease patients. *Mov. Disord.* **23**, 1673–1680 (2008).
32. Aarsland, D., Larsen, J. P., Karlsen, K., Lim, N. G. & Tandberg, E. Mental symptoms in Parkinson's disease are important contributors to caregiver distress. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* **14**, 866–74 (1999).
33. Shulman, L. M., Taback, R. L., Rabinstein, a. a. & Weiner, W. J. Non-recognition of depression and other non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Park. Disord.* **8**, 193–197 (2002).
34. Chaudhuri, K. R. *et al.* The nondeclaration of nonmotor symptoms of Parkinson's disease to health care professionals: an international study using the nonmotor symptoms questionnaire. *Mov. Disord.* **25**, 704–9 (2010).
35. Janvin, C. C., Larsen, J. P., Aarsland, D. & Hugdahl, K. Subtypes of mild cognitive impairment in Parkinson's disease: progression to dementia. *Mov. Disord.* **21**, 1343–9 (2006).
36. Aarsland, D. *et al.* Mild cognitive impairment in Parkinson disease: a multicenter pooled analysis. *Neurology* **75**, 1062–9 (2010).
37. Pedersen, K. F., Larsen, J. P., Tysnes, O.-B. & Alves, G. Prognosis of mild cognitive impairment in early Parkinson disease: the Norwegian ParkWest study. *JAMA Neurol.* **70**, 580–6 (2013).
38. Litvan, I. *et al.* Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Mov. Disord.* **27**, 349–56 (2012).
39. Aarsland, D., Zaccai, J. & Brayne, C. A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* **20**, 1255–63 (2005).
40. Aarsland, D. & Kurz, M. W. The epidemiology of dementia associated with Parkinson disease. *J. Neurol. Sci.* **289**, 18–22 (2010).

41. Aarsland, D., Andersen, K., Larsen, J. P. & Lolk, A. Prevalence and Characteristics of Dementia in Parkinson Disease. *Arch. Neurol.* **60**, 387 (2003).
42. Grover, S., Somaiya, M., Kumar, S. & Avasthi, A. Psychiatric aspects of Parkinson's disease. *J. Neurosci. Rural Pract.* **6**, 65–76 (2015).
43. Aarsland, D., Perry, R., Brown, A., Larsen, J. P. & Ballard, C. Neuropathology of dementia in Parkinson's disease: a prospective, community-based study. *Ann. Neurol.* **58**, 773–6 (2005).
44. Kaasinen, V. & Rinne, J. O. Functional imaging studies of dopamine system and cognition in normal aging and Parkinson's disease. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **26**, 785–793 (2002).
45. Del Tredici, K. & Braak, H. Dysfunction of the locus coeruleus-norepinephrine system and related circuitry in Parkinson's disease-related dementia. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **84**, 774–83 (2013).
46. Hall, H. *et al.* Hippocampal Lewy pathology and cholinergic dysfunction are associated with dementia in Parkinson's disease. *Brain* **137**, 2493–508 (2014).
47. Cools, R. Enhanced or Impaired Cognitive Function in Parkinson's Disease as a Function of Dopaminergic Medication and Task Demands. *Cereb. Cortex* **11**, 1136–1143 (2001).
48. Burton, E. J., McKeith, I. G., Burn, D. J., Williams, E. D. & O'Brien, J. T. Cerebral atrophy in Parkinson's disease with and without dementia: a comparison with Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies and controls. *Brain* **127**, 791–800 (2004).
49. Jellinger, K. A., Seppi, K., Wenning, G. K. & Poewe, W. Impact of coexistent Alzheimer pathology on the natural history of Parkinson's disease. *J. Neural Transm.* **109**, 329–39 (2002).
50. Emre, M. What causes mental dysfunction in Parkinson's disease? *Mov. Disord.* **18 Suppl 6**, S63–71 (2003).
51. Emre, M. *et al.* Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov. Disord.* **22**, 1689–707; quiz 1837 (2007).
52. Goldman, J. G., Williams-Gray, C., Barker, R. a, Duda, J. E. & Galvin, J. E. The spectrum of cognitive impairment in Lewy body diseases. *Mov. Disord.* **29**, 608–21 (2014).
53. McKeith, I. *et al.* Dementia with Lewy bodies. *Lancet Neurol.* **3**, 19–28 (2004).
54. Miyasaki, J. M. *et al.* Practice Parameter: Evaluation and treatment of depression, psychosis, and dementia in Parkinson disease (an evidence-based

review) Report of the Quality Standards Subcommittee of the. (2009). doi:10.1212/01.wnl.0000215428.46057.3d

55. Pagonabarraga, J. *et al.* Parkinson's disease-cognitive rating scale: a new cognitive scale specific for Parkinson's disease. *Mov. Disord.* **23**, 998–1005 (2008).
56. Kalbe, E. *et al.* Screening for cognitive deficits in Parkinson's disease with the Parkinson neuropsychometric dementia assessment (PANDA) instrument. *Parkinsonism Relat. Disord.* **14**, 93–101 (2008).
57. Hoops, S. *et al.* Validity of the MoCA and MMSE in the detection of MCI and dementia in Parkinson disease. *Neurology* **73**, 1738–45 (2009).
58. Connolly, B. & Fox, S. H. Treatment of cognitive, psychiatric, and affective disorders associated with Parkinson's disease. *Neurotherapeutics* **11**, 78–91 (2014).
59. Seppi, K. *et al.* The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov. Disord.* **26 Suppl 3**, S42–80 (2011).
60. Rolinski, M., Fox, C., Maidment, I. & McShane, R. Cholinesterase inhibitors for dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease dementia and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Cochrane database Syst. Rev.* **3**, CD006504 (2012).
61. Reijnders, J. S. A. M., Ehrt, U., Weber, W. E. J., Aarsland, D. & Leentjens, A. F. G. CME A Systematic Review of Prevalence Studies of Depression in Parkinson's Disease. **23**, 183–189 (2008).
62. McDonald, W. M., Richard, I. H. & DeLong, M. R. Prevalence, etiology, and treatment of depression in Parkinson's disease. *Biol. Psychiatry* **54**, 363–375 (2003).
63. McDonald, W. M., Richard, I. H. & DeLong, M. R. Prevalence , Etiology , and Treatment of Depression in Parkinson's Disease. (2003). doi:10.1016/S0006-3223(03)00530-4
64. Cummings, J. L. & Masterman, D. L. Depression in patients with Parkinson's disease. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* **14**, 711–8 (1999).
65. Aarsland, D., Pålhlagen, S., Ballard, C. G., Ehrt, U. & Svenningsson, P. Depression in Parkinson disease--epidemiology, mechanisms and management. *Nat. Rev. Neurol.* **8**, 35–47 (2012).
66. Feldmann, A. *et al.* Morphometric changes of gray matter in Parkinson's disease with depression: a voxel-based morphometry study. *Mov. Disord.* **23**, 42–6 (2008).

67. Cardoso, E. F. *et al.* Depression in Parkinson's disease: Convergence from voxel-based morphometry and functional magnetic resonance imaging in the limbic thalamus. *Neuroimage* **47**, 467–472 (2009).
68. Weintraub, D. *et al.* Striatal dopamine transporter imaging correlates with anxiety and depression symptoms in Parkinson's disease. *J. Nucl. Med.* **46**, 227–32 (2005).
69. Felicio, A. C. *et al.* Higher dopamine transporter density in Parkinson's disease patients with depression. *Psychopharmacology (Berl)*. **211**, 27–31 (2010).
70. Walter, U., Skoloudík, D. & Berg, D. Transcranial sonography findings related to non-motor features of Parkinson's disease. *J. Neurol. Sci.* **289**, 123–7 (2010).
71. Lemke, M. R. Depressive symptoms in Parkinson's disease. *Eur. J. Neurol.* **15 Suppl 1**, 21–5 (2008).
72. Erdal, K. J. Depressive symptom patterns in patients with Parkinson's disease and other older adults. *J. Clin. Psychol.* **57**, 1559–69 (2001).
73. Weintraub, D., Moberg, P. J., Duda, J. E., Katz, I. R. & Stern, M. B. Recognition and treatment of depression in Parkinson's disease. *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.* **16**, 178–83 (2003).
74. Weintraub, D. *et al.* Antidepressant studies in Parkinson's disease: a review and meta-analysis. *Mov. Disord.* **20**, 1161–9 (2005).
75. Marsh, L., McDonald, W. M., Cummings, J. & Ravina, B. Provisional Diagnostic Criteria for Depression in Parkinson's Disease: Report of an NINDS / NIMH Work Group. **21**, 148–158 (2006).
76. Rocha, F. L., Murad, M. G. R., Stumpf, B. P., Hara, C. & Fuzikawa, C. Antidepressants for depression in Parkinson's disease: systematic review and meta-analysis. *J. Psychopharmacol.* **27**, 417–23 (2013).
77. Liu, J. *et al.* Comparative efficacy and acceptability of antidepressants in Parkinson's disease: a network meta-analysis. *PLoS One* **8**, e76651 (2013).
78. Aarsland, D., Pålhlagen, S., Ballard, C. G., Ehrt, U. & Svenningsson, P. Depression in Parkinson disease--epidemiology, mechanisms and management. *Nat. Rev. Neurol.* **8**, 35–47 (2012).
79. Robert, P. *et al.* Proposed diagnostic criteria for apathy in Alzheimer's disease and other neuropsychiatric disorders. *Eur. Psychiatry* **24**, 98–104 (2009).
80. Drijgers, R. L., Dujardin, K., Reijnders, J. S. a M., Defebvre, L. & Leentjens, A. F. G. Validation of diagnostic criteria for apathy in Parkinson's disease. *Park. Relat. Disord.* **16**, 656–660 (2010).

81. Martínez-Horta, S. *et al.* Apathy in Parkinson's disease: neurophysiological evidence of impaired incentive processing. *J. Neurosci.* **34**, 5918–26 (2014).
82. Reijnders, J. S. A. M. *et al.* Neuroanatomical correlates of apathy in Parkinson's disease: A magnetic resonance imaging study using voxel-based morphometry. *Mov. Disord.* **25**, 2318–25 (2010).
83. Kirsch-Darrow, L., Marsiske, M., Okun, M. S., Bauer, R. & Bowers, D. Apathy and Depression: Separate Factors in Parkinson's Disease. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* **17**, 1058–1066 (2011).
84. Pluck, G. C. & Brown, R. G. Apathy in Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **73**, 636–42 (2002).
85. Dujardin, K., Sockeel, P., Delliaux, M., Destée, A. & Defebvre, L. Apathy may herald cognitive decline and dementia in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* **24**, 2391–2397 (2009).
86. Dujardin, K. *et al.* Characteristics of apathy in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* **22**, 778–784 (2007).
87. Leentjens, A. F. G. *et al.* Apathy and anhedonia rating scales in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov. Disord.* **23**, 2004–14 (2008).
88. Thobois, S. *et al.* Parkinsonian apathy responds to dopaminergic stimulation of D2/D3 receptors with piribedil. *Brain* **136**, 1568–77 (2013).
89. Aarsland, D., Taylor, J. P. & Weintraub, D. Psychiatric issues in cognitive impairment. *Mov. Disord.* **29**, 651–662 (2014).
90. Pontone, G. M. *et al.* Prevalence of anxiety disorders and anxiety subtypes in patients with Parkinson's disease. *Mov. Disord.* **24**, 1333–8 (2009).
91. Kummer, A., Cardoso, F. & Teixeira, A. L. Frequency of social phobia and psychometric properties of the Liebowitz social anxiety scale in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* **23**, 1739–43 (2008).
92. Dissanayaka, N. N. W. *et al.* Anxiety disorders in Parkinson's disease: prevalence and risk factors. *Mov. Disord.* **25**, 838–45 (2010).
93. Racette, B. A. *et al.* Clinical features and comorbidity of mood fluctuations in Parkinson's disease. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* **14**, 438–42 (2002).
94. Vázquez, A., Jiménez-Jiménez, F. J., García-Ruiz, P. & García-Urra, D. 'Panic attacks' in Parkinson's disease. A long-term complication of levodopa therapy. *Acta Neurol. Scand.* **87**, 14–8 (1993).
95. Siemers, E. R., Shekhar, A., Quaid, K. & Dickson, H. Anxiety and motor performance in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* **8**, 501–6 (1993).

96. Walsh, K. & Bennett, G. Parkinson's disease and anxiety. *Postgrad. Med. J.* **77**, 89–93 (2001).
97. Leentjens, a. F. G. *et al.* Anxiety and motor fluctuations in Parkinson's disease: A cross-sectional observational study. *Park. Relat. Disord.* **18**, 1084–1088 (2012).
98. Prediger, R. D. S., Matheus, F. C., Schwarzbald, M. L., Lima, M. M. S. & Vital, M. a B. F. Anxiety in Parkinson's disease: A critical review of experimental and clinical studies. *Neuropharmacology* **62**, 115–124 (2012).
99. Weisskopf, M. G., Chen, H., Schwarzschild, M. A., Kawachi, I. & Ascherio, A. Prospective study of phobic anxiety and risk of Parkinson's disease. *Mov. Disord.* **18**, 646–51 (2003).
100. Bower, J. H. *et al.* Anxious personality predicts an increased risk of Parkinson's disease. *Mov. Disord.* **25**, 2105–13 (2010).
101. Chen, J. J. & Marsh, L. Anxiety in Parkinson's disease: identification and management. *Ther. Adv. Neurol. Disord.* **7**, 52–9 (2014).
102. Remy, P., Doder, M., Lees, A., Turjanski, N. & Brooks, D. Depression in Parkinson's disease: loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system. *Brain* **128**, 1314–22 (2005).
103. Leentjens, A. F. G. *et al.* Anxiety rating scales in Parkinson's disease: Critique and recommendations. *Mov. Disord.* **23**, 2015–2025 (2008).
104. Troeung, L., Egan, S. J. & Gasson, N. A meta-analysis of randomised placebo-controlled treatment trials for depression and anxiety in Parkinson's disease. *PLoS One* **8**, e79510 (2013).
105. Dissanayaka, N. N. N. W. *et al.* The clinical spectrum of anxiety in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* **29**, 967–975 (2014).
106. Friedman, J. H. Parkinson's disease psychosis 2010: A review article. *Park. Relat. Disord.* **16**, 553–560 (2010).
107. Fénelon, G., Mahieux, F., Huon, R. & Ziegler, M. Hallucinations in Parkinson's disease: prevalence, phenomenology and risk factors. *Brain* **123** (Pt 4), 733–745 (2000).
108. Goetz, C. G. & Stebbins, G. T. Risk factors for nursing home placement in advanced Parkinson's disease. *Neurology* **43**, 2227–2229 (1993).
109. Rabey, J. M. Hallucinations and psychosis in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* **15 Suppl 4**, S105–S110 (2009).
110. Forsaa, E. B. A 12-year population-based study of psychosis in Parkinson disease. *Arch. Neurol.* **67**, 996–1001 (2010).

111. Fénelon, G. & Alves, G. Epidemiology of psychosis in Parkinson's disease. *J. Neurol. Sci.* **289**, 12–7 (2010).
112. Aarsland, D., Larsen, J. P., Cummings, J. L. & Laake, K. Prevalence and Clinical Correlates of Psychotic Symptoms in Parkinson Disease. *Arch. Neurol.* **56**, 595 (1999).
113. Goldman, J. G. New thoughts on thought disorders in Parkinson's disease: review of current research strategies and challenges. *Parkinsons. Dis.* **2011**, 675630 (2011).
114. Zahodne, L. B. & Fernandez, H. H. Pathophysiology and treatment of psychosis in Parkinson's disease: a review. *Drugs Aging* **25**, 665–82 (2008).
115. Boecker, H. *et al.* Metabolic alterations in patients with Parkinson disease and visual hallucinations. *Arch. Neurol.* **64**, 984–8 (2007).
116. Harding, A. J., Broe, G. A. & Halliday, G. M. Visual hallucinations in Lewy body disease relate to Lewy bodies in the temporal lobe. *Brain* **125**, 391–403 (2002).
117. Ibarretxe-Bilbao, N. *et al.* Differential progression of brain atrophy in Parkinson's disease with and without visual hallucinations. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **81**, 650–7 (2010).
118. Ravina, B. *et al.* Diagnostic criteria for psychosis in Parkinson's disease: Report of an NINDS, NIMH Work Group. *Mov. Disord.* **22**, 1061–1068 (2007).
119. Fénelon, G., Soulas, T., Zenasni, F. & Cleret de Langavant, L. The changing face of Parkinson's disease-associated psychosis: a cross-sectional study based on the new NINDS-NIMH criteria. *Mov. Disord.* **25**, 763–6 (2010).
120. Fernandez, H. H. *et al.* Scales to assess psychosis in Parkinson's disease: Critique and recommendations. *Mov. Disord.* **23**, 484–500 (2008).
121. Goldman, J. G., Vaughan, C. L. & Goetz, C. G. An update expert opinion on management and research strategies in Parkinson's disease psychosis. *Expert Opin. Pharmacother.* **12**, 2009–24 (2011).
122. Schrag, A. Psychiatric aspects of Parkinson's disease--an update. *J. Neurol.* **251**, 795–804 (2004).
123. Cummings, J. *et al.* Pimavanserin for patients with Parkinson's disease psychosis: a randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* **383**, 533–40 (2014).
124. Leroi, I. *et al.* Carer burden in apathy and impulse control disorders in Parkinson's disease. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* **27**, 160–166 (2012).

125. Zhang, G. *et al.* Impulsive and compulsive behaviors in Parkinson's disease. *Front. Aging Neurosci.* **6**, 318 (2014).
126. Phu, A. L. *et al.* Effect of impulse control disorders on disability and quality of life in Parkinson's disease patients. *J. Clin. Neurosci.* **21**, 63–6 (2014).
127. Weintraub, D. *et al.* Association of dopamine agonist use with impulse control disorders in Parkinson disease. *Arch. Neurol.* **63**, 969–73 (2006).
128. Evans, A. H. *et al.* Punding in Parkinson's disease: Its relation to the dopamine dysregulation syndrome. *Mov. Disord.* **19**, 397–405 (2004).
129. Avanzi, M. *et al.* The thrill of reckless driving in patients with Parkinson's disease: an additional behavioural phenomenon in dopamine dysregulation syndrome? *Parkinsonism Relat. Disord.* **14**, 257–8 (2008).
130. Katzenschlager, R. Dopaminergic dysregulation syndrome in Parkinson's disease. *J. Neurol. Sci.* **310**, 271–5 (2011).
131. Giovannoni, G., O'Sullivan, J. D., Turner, K., Manson, A. J. & Lees, A. J. Hedonistic homeostatic dysregulation in patients with Parkinson's disease on dopamine replacement therapies. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **68**, 423–8 (2000).
132. Cilia, R. *et al.* Dopamine dysregulation syndrome in Parkinson's disease: from clinical and neuropsychological characterisation to management and long-term outcome. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **85**, 311–8 (2014).
133. Evans, A. H. *et al.* Compulsive drug use linked to sensitized ventral striatal dopamine transmission. *Ann. Neurol.* **59**, 852–8 (2006).
134. Voon, V. Repetition, repetition, and repetition: Compulsive and punding behaviors in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* **19**, 367–370 (2004).
135. Lim, S.-Y., Evans, A. H. & Miyasaki, J. M. Impulse control and related disorders in Parkinson's disease: review. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1142**, 85–107 (2008).
136. Lee, J. Y. *et al.* Association between the dose of dopaminergic medication and the behavioral disturbances in Parkinson disease. *Park. Relat. Disord.* **16**, 202–207 (2010).
137. Maier, F. *et al.* Hypomania and mania related to dopamine replacement therapy in Parkinson's disease. *Park. Relat. Disord.* **20**, 421–427 (2014).
138. Miyasaki, J. M., Al Hassan, K., Lang, A. E. & Voon, V. Punding prevalence in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* **22**, 1179–1181 (2007).
139. Fasano, a & Petrovic, I. Insights into pathophysiology of punding reveal possible treatment strategies. *Mol. Psychiatry* **15**, 560–573 (2010).

140. Lawrence, A. J. *et al.* Predictors of punning in Parkinson's disease: Results from a questionnaire survey. *Mov. Disord.* **22**, 2339–2345 (2007).
141. Weintraub, D. *et al.* Impulse control disorders in Parkinson disease: a cross-sectional study of 3090 patients. *Arch. Neurol.* **67**, 589–95 (2010).
142. Voon, V. *et al.* Impulse control disorders in Parkinson disease: a multicenter case--control study. *Ann. Neurol.* **69**, 986–96 (2011).
143. Evans, A. H., Strafella, A. P., Weintraub, D. & Stacy, M. Impulsive and compulsive behaviors in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* **24**, 1561–70 (2009).
144. Van Eimeren, T. *et al.* Drug-induced deactivation of inhibitory networks predicts pathological gambling in PD. *Neurology* **75**, 1711–6 (2010).
145. Weintraub, D. *et al.* Validation of the Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease (QUIP). *Mov Disord.* **24**, 1461–1467 (2010).
146. Weintraub, D. *et al.* Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease-Rating Scale. *Mov. Disord.* **27**, 242–7 (2012).
147. Macphee, G. J. a & Carson, A. Impulse control disorders in Parkinson disease: Is cognitive-behavioral therapy worth a wager? *Neurology* **80**, 782–783 (2013).
148. Mestre, T. A., Strafella, A. P., Thomsen, T., Voon, V. & Miyasaki, J. Diagnosis and treatment of impulse control disorders in patients with movement disorders. *Ther. Adv. Neurol. Disord.* **6**, 175–88 (2013).
149. Bermejo, P. E., Ruiz-Huete, C. & Anciones, B. Zonisamide in managing impulse control disorders in Parkinson's disease. *J. Neurol.* **257**, 1682–1685 (2010).
150. Thomas, A., Bonanni, L., Gambi, F., Di Iorio, A. & Onofrj, M. Pathological gambling in Parkinson disease is reduced by amantadine. *Ann. Neurol.* **68**, 400–4 (2010).
151. Bermejo, P. E. Topiramate in managing impulse control disorders in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* **14**, 448–449 (2008).
152. Hicks, C. W., Pandya, M. M., Itin, I. & Fernandez, H. H. Valproate for the treatment of medication-induced impulse-control disorders in three patients with Parkinson's disease. *Park. Relat. Disord.* **17**, 379–381 (2011).
153. Sriram, A. *et al.* Valproate as a treatment for dopamine dysregulation syndrome (DDS) in Parkinson's disease. *J. Neurol.* **260**, 521–7 (2013).

154. Fasano, a., Ricciardi, L., Pettorruso, M. & Bentivoglio, a. R. Management of punding in Parkinson's disease: An open-label prospective study. *J. Neurol.* **258**, 656–660 (2011).